

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-265226

(43)Date of publication of application : 18.11.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/545

A61K 47/00

A61K 47/00

A61K 47/00

(21)Application number : 61-108283

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 12.05.1986

(72)Inventor : UEDA YOSHIO
SHIMOJO FUMIO
MIYATAKE TOSHIKO
OZAKI MIDORI

(54) PHARMACEUTICAL FOR ORAL ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled pharmaceutical containing a substance FR80482 or salt thereof and an absorption accelerator selected from free amino acids or salts thereof, bile acid or salts thereof and sucrose esters of fatty acids.

CONSTITUTION: A pharmaceutical, obtained by containing a compound expressed by the formula (substance FR80482) or salt thereof, e.g. salt with an alkaline earth metal salt such as Na salt, etc., salt with an organic base such as triethylamine salt, etc., and one or two or more absorption accelerators selected from free amino acids or salts thereof, e.g. glycine, 7-aminobutyric acid, L-lysine, etc., bile acid or salts thereof, e.g. sodium glycocholate, deoxycholic acid, etc., and esters of fatty acids, e.g. monosucrose ester of fatty acid, etc., in an amount of 0.01W5 times based on the weight of the drug and capable of improving the oral absorbability of a hardly absorbable antibiotic substance. The dosage form includes pharmaceuticals, e.g. tablet, capsule, aqueous solution, etc., fine granule, granule, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

⑬ 公開特許公報(A)

昭62-265226

⑤ Int. Cl.⁴

A 61 K 31/545
47/00

識別記号

3 1 2
3 1 6
3 2 6

庁内整理番号

7252-4C
E-6742-4C
E-6742-4C
E-6742-4C

④ 公開 昭和62年(1987)11月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 経口投与用製剤

⑯ 特 願 昭61-108283

⑰ 出 願 昭61(1986)5月12日

⑱ 発 明 者 上 田 芳 雄 神戸市東灘区御影中町1-3-5-204
⑱ 発 明 者 下 条 文 男 川西市大和東2-2-13
⑱ 発 明 者 宮 武 利 子 箕面市半町3-7-21-210
⑱ 発 明 者 尾 崎 美 登 里 東大阪市元町2-3-40
⑲ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地
⑳ 代 理 人 弁理士 青 木 高

明 細 書

1. 発明の名称

経口投与用製剤

2. 特許請求の範囲

- (1) FR80482物質またはその塩と、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシロ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤を1種または2種以上含有することを特徴とする経口投与用製剤。
- (2) 吸収促進剤が遊離アミノ酸またはその塩である特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。
- (3) 遊離アミノ酸またはその塩が、グリシン、γ-アミノブチル酸、L-リシンまたはL-ヒスチジン塩酸塩である特許請求の範囲第2項に記載の経口投与用製剤。
- (4) 吸収促進剤が、胆汁酸またはその塩である特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。
- (5) 胆汁酸またはその塩がグリココール酸ナトリ

ウム、デオキシコール酸またはデヒドロコール酸である特許請求の範囲第4項に記載の経口投与用製剤。

- (6) 吸収促進剤が、シロ糖脂肪酸エステルである特許請求の範囲第1項に記載の経口投与用製剤。

- (7) シロ糖脂肪酸エステルが、シロ糖脂肪酸モノエステルである特許請求の範囲第6項に記載の経口投与用製剤。

3. 発明の詳細な説明

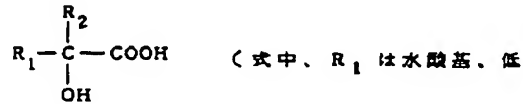
[産業上の利用分野]

この発明は経口投与用製剤に関するものであり、さらに詳しくはFR80482物質またはその塩と、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシロ糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤を1種または2種以上含有する経口投与用製剤に関するものであり医療の分野で利用される。

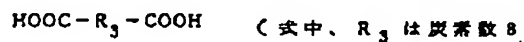
[従来の技術]

経口投与した場合に吸収性の劣る薬物、いわゆ

る難吸収性薬物は数多く存在するが、これらの経口吸収性を改善するために用いられる吸収促進剤としては、炭素数8~14の脂肪酸（例えばカプリン酸ナトリウム等）、ロイシン酸、総炭素数が9以上のN-アシルアミノ酸、一般式

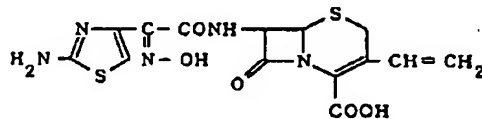


級アルコキシ基および低級アルキル基から選ばれた基で置換されていてもよいアリール基またはアラルキル基を、 R_2 は水素または低級アルキル基を示す）で示される化合物、一般式



で示される化合物（特開昭57-88126号公報）、およびサポニン成分含有生薬抽出物（特開昭57-145816号公報、特開昭58-57400号公報）などが報告されている。

塩の経口吸収性の改善に著しく優れた効果を発揮することを見出して、この発明を完成した。この発明の主薬であるFR80482物質は、優れた抗菌活性を有するセファロsporin系抗生物質の一つであり、次の化学構造式で表わされる。



この発明で使用されるFR80482物質の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩およびトリエタラミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、アルギニン塩等の有機塩基との塩等が挙げられる。

この発明の吸収促進剤である遊離アミノ酸およびその塩としては、モノアミノモノカルボン酸（例えば、グリシン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、D-アミ

ノブチル酸、L-アミノカプリン酸、L-フェニルアラニン等）、オキシモノアミノカルボン酸（例えばL-ホモセリン、L-チロシン、L-トレオニン等）、モノアミノジカルボン酸（例えばL-アスパラギン酸、L-グルタミン酸等）、ジアミノモノカルボン酸（例えばL-アスパラギン酸、L-グルタミン酸等）、含硫アミノ酸（例えばL-システイン、L-メチオニン、L-シスチン等）、環状イミノ酸（例えばL-ヒスタジン、L-プロリン、L-トリプトファン等）などおよびそれらの塩（例えば塩酸塩等）が挙げられるが、その中でも炭素数が6以下の遊離アミノ酸およびその塩が好ましく、グリシン、D-アミノバチル酸、L-リシンおよびL-ヒスタジン塩酸塩が特に好ましい。

難吸収性の薬物は、経口投与した場合に吸収性が劣るため、通常注射剤の形態で投与されるが、注射による投与は患者に苦痛を強いるだけでなく、注射部位における局所障害の問題がある。またこのような問題を解決するために、吸収促進剤を添加した直腸投与用製剤の研究が近年盛んに進められているが、直腸投与には投与の不便さだけでなく、添加された吸収促進剤に起因する直腸粘膜障害の問題がある。従って、難吸収性薬物に適當な製剤処理を施すことにより経口吸収性を向上させる方法が望まれるが、従来の製剤処理（例えば経口吸収性促進剤の添加）では十分な経口吸収促進効果が得られないという問題点がある。

〔問題点を解決するための手段〕

この発明の発明者らは、ある種の難吸収性抗生物質の経口吸収性を向上させる目的で鋭意研究した結果、遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシロリ酸脂肪酸エステルが、難吸収性抗生物質の一つであるFR80482物質およびその

ノブチル酸、L-アミノカプリン酸、L-フェニルアラニン等）、オキシモノアミノカルボン酸（例えばL-ホモセリン、L-チロシン、L-トレオニン等）、モノアミノジカルボン酸（例えばL-アスパラギン酸、L-グルタミン酸等）、ジアミノモノカルボン酸（例えばL-アスパラギン酸、L-グルタミン酸等）、含硫アミノ酸（例えばL-システイン、L-メチオニン、L-シスチン等）、環状イミノ酸（例えばL-ヒスタジン、L-プロリン、L-トリプトファン等）などおよびそれらの塩（例えば塩酸塩等）が挙げられるが、その中でも炭素数が6以下の遊離アミノ酸およびその塩が好ましく、グリシン、D-アミノバチル酸、L-リシンおよびL-ヒスタジン塩酸塩が特に好ましい。

胆汁酸およびその塩としては、コール酸、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸、ウルソコール酸、デヒドロコール酸、グリコデオキシコール酸、タウロデオキシコール酸、ケ

ノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、グリコリトコール酸、タウロデヒドロコール酸等およびそれらの塩（例えばナトリウム塩等のアルカリ金属塩等）が挙げられるが、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸およびデヒドロコール酸が特に好ましい。

シ〇糖脂肪酸エステルとしてはシ〇糖ラウリン酸、シ〇糖ミリスチン酸、シ〇糖パルミチン酸、シ〇糖ステアリン酸、シ〇糖オレイン酸等のシ〇糖脂肪酸のモノエステルおよびジエステル、およびこれらの2種以上の混合物〔例えばDKエステルF-160（商標、第一工業製薬株式会社製）〕が挙げられるが、親水性の高いシ〇糖脂肪酸モノエステルが特に好ましい。

この発明の経口投与用製剤は、主薬であるFR80482物質またはその塩と、上記遊離アミノ酸またはその塩、胆汁酸またはその塩およびシ〇糖脂肪酸エステルから選ばれた吸収促進剤の1種または2種以上に、この分野で通常用いられる崩壊剤〔例えばECG505（商標、ニテリン化学株式会社

注製）等〕、清沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）および必要に応じて有機塩基（例えば炭酸水素ナトリウム等）、賦形剤（例えば乳糖等）、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース等）等を混合し、常法に従って打錠するかまたは一旦スラッグとし、粉砕、篩過した後常法に従って打錠するか、またはカプセルに充填する等の方法により製造するか、あるいは上記有機塩基等を添加して常法により水溶液、懸濁液等の液状の製剤とすることにより製造される。またこれらの製剤以外にも常法により細粒剤、顆粒剤等も製造できる。

上記製剤中の、吸収促進剤の量は通常、薬物重量の0.01～5倍量、好ましくは0.25～1倍量であるが、これに限定されるものではなく、適宜定めることができる。

〔発明の効果〕

以下に、この発明の効果を示すために代表的な試験結果を挙げる。

吸収促進試験

ウィスター系雄性ラット（7週齢、体重約220g）に、後記実施例1～8および参考例1～3で得られた水溶液または懸濁液をラット体重1kgあたりFR80482物質が20mgとなるように経口投与し、投与後24時間までの尿を採取して、尿中のFR80482物質濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。FR80482物質の尿中排泄率は次の式により求めた。

$$\text{尿中排泄率(\%)} = \frac{\text{尿中濃度(mg/ml)} \times \text{尿量(ml)}}{\text{投与量(mg)}} \times 100$$

試験結果

試験結果を次表に示す。尿中排泄率はそれぞれの試験例数の平均値±標準誤差で示す。

	吸収促進剤	試験例数	尿中排泄率 0-24時間(%)
実施例1	グリシン	4	52.8 ± 6.9
実施例2	テ-アミノ酸	3	49.6 ± 8.0
実施例3	L-リシン	4	48.8 ± 6.1
実施例4	L-ヒスチジン塩	4	55.9 ± 5.5
実施例5	グリココール酸ナトリウム	7	51.3 ± 4.7
実施例6	デオキシコール酸	3	47.4 ± 4.5
実施例7	デヒドロコール酸	7	49.3 ± 4.6
実施例8	シ〇糖脂肪酸 エステル	4	59.9 ± 5.0
参考例1	—	5	25.6 ± 4.2
参考例2	コリン酸ナトリウム	3	39.9 ± 2.9
参考例3	アゼニン	3	36.5 ± 1.5

上記の試験結果から、この発明の吸収促進剤を添加した経口投与用製剤（実施例1～8）では、吸収促進剤を添加しない製剤（参考例1）と比較して、FR80482物質の尿中排泄率が約2倍高くな

ることがわかる。

また従来の吸収促進剤を添加した製剤(参考例2および3)と比較してもFR80482物質の尿中排泄率が高いことがわかる。

[実施例]

以下に、この発明を実施例により説明する。

実施例1

FR80482物質(50mg力価)およびグリシン(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例2

FR80482物質(50mg力価)およびアミノプロパル酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例3

FR80482物質(50mg力価)およびレリシン(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例4

FR80482物質(50mg力価)およびレヒスチジ

実施例9

FR80482物質(10.31g)、DKエステルF-180(2.5g)、炭酸水素ナトリウム(2.5g)、ECG505(1g)およびステアリン酸マグネシウム(0.1g)を混合し、常法により打錠した後、粉砕し、篩過する。このようにして製した粒(10g)をとり、再度打錠して一錠あたり以下の組成を有する錠剤を得る。

FR80482物質 (含量97%)	103.1mg (100mg力価)
DKエステルF-180	25mg
炭酸水素ナトリウム	25mg
ECG505	10mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
	164.1mg

参考例1

FR80482物質(50mg力価)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

ン塩酸塩(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例5

FR80482物質(50mg力価)およびグリココール酸ナトリウム(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例6

FR80482物質(50mg力価)およびデオキシコール酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例7

FR80482物質(50mg力価)およびデヒドロコール酸(50mg)に、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

実施例8

FR80482物質(100mg力価)に0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液5mlを加えて溶解し、次いでDKエステルF-180(25mg)を均一に分散させて懸濁液とする。

参考例2

FR80482物質(20mg力価)およびカプリン酸ナトリウム20mgに、0.1%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

参考例3

FR80482物質(20mg力価)およびサポニン20mgに、0.1%炭酸水素ナトリウム水溶液2.5mlを加えて溶解し水溶液とする。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 丹理士 青木 高

